ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

PULMOZYME 2500 U/2,5 ml, solution pour inhalation par nébuliseur

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ampoule contient 2500 U (correspondant à 2,5 mg) de dornase alfa* dans 2,5 ml correspondant à 1000 U/ml ou 1 mg/ml** :
*Désoxyribonucléase 1 : protéine humaine glycosylée et phosphorylée produite dans lignée cellulaire d'ovaire d'hamster chinois CHO A14.16-1 MSB # 757 par la technique de l'ADN recombinant
** 1 unité Genentech/ml = 1 µg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour inhalation par nébuliseur
Solution claire et incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.

4.2 Posologie et mode d'administration

Une nébulisation une fois par jour avec une ampoule de 2,5 mg (correspondant à 2500 U) de désoxyribonucléase I.
Le contenu d'une ampoule (2,5 ml de solution) non dilué sera nébulisé à l'aide d'un système nébuliseur/compresseur pneumatique en suivant les recommandations (voir rubrique 6.6).

Certains patients de plus de 21 ans peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie jusqu'à une ampoule deux fois par jour.

Pour obtenir un effet optimal le traitement devra être administré régulièrement chaque jour. En effet, dans les études cliniques, lorsque le produit a été administré de façon intermittente, l'amélioration de la fonction respiratoire disparaît à l'arrêt du traitement. En conséquence, les patients devront être informés de la nécessité d'une administration quotidienne sans interruption.

Les thérapeutiques en cours telles que la kinésithérapie respiratoire devront être poursuivies selon les modalités habituelles.

En cas d'exacerbation liée à une infection de l'appareil respiratoire, l'administration de ce médicament pourra être poursuivie sans risque.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez des patients âgés de moins de 5 ans ou dont la capacité vitale forcée est inférieure à 40 % de la valeur attendue.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Sans objet.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Pulmozyme peut être associé efficacement et sans risque avec les produits habituellement utilisés dans le traitement de la mucoviscidose tels que antibiotiques, bronchodilatateurs, enzymes pancréatiques, vitamines, corticostéroïdes administrés par voie inhalée ou systémique, et analgésiques.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de la dornase alfa n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet direct ou indirect liés à l'inhalation de DNase, sur la grossesse ou le développement embryofœtal. (voir rubrique 5.3). Chez la femme enceinte la dornase alfa sera prescrite avec précaution.

Allaitement

Chez l'homme, l'absorption systémique de la dornase alfa est minime avec les doses préconisées par voie inhalée. Par conséquent, il n'est pas attendu de passage de dornase alfa dans le lait maternel à des concentrations mesurables. Il convient néanmoins d'administrer la dornase alfa avec précaution chez la femme qui allaite (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Pulmozyme n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les données concernant les effets indésirables de Pulmozyme sont issues de l'expérience acquise aux doses recommandées, au cours des études cliniques et depuis la commercialisation.

Les effets indésirables attribués à Pulmozyme sont rares (<1/1000). Dans la majorité des cas, les effets indésirables sont modérés et transitoires et ne nécessitent pas de modification de la posologie.

Affections oculaires *:*
Conjonctivite

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
Dysphonie, dyspnée, pharyngite, laryngite, rhinites (toutes non infectieuses)

Affections gastro-intestinales *:*
Dyspepsie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Rash, urticaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration*:*
Douleur thoracique (d'origine pleurale/ non cardiaque), fièvre

Investigations :
Diminution de la fonction respiratoire mesurée par les valeurs des explorations fonctionnelles.

Le traitement par Pulmozyme peut être poursuivi sans risque dans la plupart des cas où surviennent des effets indésirables liés à la mucoviscidose elle-même.

Dans les essais cliniques quelques patients ont arrêté définitivement la dornase alfa en raison d'effets indésirables. La fréquence des arrêts de traitement était similaire dans le groupe placebo (2 % des patients) et le groupe traité par la dornase alfa (3 % des patients).

Comme avec tout traitement par voie inhalée, une dégradation de la fonction respiratoire et une augmentation de l'expectoration peuvent survenir en début de traitement par la dornase alfa.

Des anticorps anti-dornase alfa sont apparus chez moins de 5 % des patients traités par la dornase alfa. Il n'a pas été mis en évidence d'anticorps IgE spécifiques de la dornase alfa chez ces patients. Malgré l'apparition d'anticorps anti-dornase alfa, les épreuves fonctionnelles respiratoires ont été améliorées.

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage n'ont pas été étudiés.
Au cours des études cliniques, les patients atteints de mucoviscidose ont inhalé jusqu'à 20 mg de Pulmozyme deux fois par jour (16 fois la dose quotidienne recommandée) sur une période pouvant aller jusqu'à 6 jours et 10 mg, 2 fois par jour (8 fois la dose recommandée) de façon intermittente, 2 semaines sur 4, pendant 168 jours. Après injection d'une dose unique de 125 µg/kg de dornase alfa par voie intraveineuse, suivie 7 jours plus tard d'une injection par voie sous-cutanée de 125 µg/kg en deux épisodes successifs de 5 jours chez six patients adultes et non atteints de mucoviscidose, il n'a pas été détecté d'anticorps neutralisants anti-DNase, ni de modification des taux d'anticorps sériques dirigés contre la double-hélice d'ADN. Ces doses ont été bien tolérées.

Aucune toxicité systémique de Pulmozyme n'a été observée, et cela n'est pas attendu dans la mesure où l'absorption de la dornase alfa est faible et sa demi-vie sérique courte. Il est donc peu probable qu'un traitement systémique soit nécessaire en cas de surdosage (voir la rubrique 5.2).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : système respiratoire, code ATC : R05 C B13

La désoxyribonucléase recombinante humaine est une enzyme obtenue par génie génétique, similaire à l'enzyme humaine endogène qui hydrolyse l'ADN extracellulaire.
La rétention de sécrétions visqueuses purulentes dans les voies respiratoires contribue à la dégradation de la fonction respiratoire et favorise les exacerbations infectieuses. Dans les sécrétions purulentes, les concentrations en ADN extracellulaire sont très élevées, ce polyanionique visqueux est libéré par les

leucocytes altérés qui s'accumulent en réponse à l'infection. In vitro, la dornase alfa hydrolyse l'ADN du mucus et diminue la viscosité des expectorations des patients atteints de mucoviscidose.

Résultats d'essais cliniques

Les études d'efficacité et de sécurité ont consisté en des études contrôlées en double aveugle contre placebo (Z0342/Z0343) chez des patients âgés de plus de 5 ans ayant une capacité vitale forcée (CVF) supérieure ou égale à 40 % de la valeur théorique, et recevant 2,5 mg de Pulmozyme une ou deux fois par jour pendant 24 semaines. Au total, 968 patients (âge moyen de 19 ans) présentant une CVF initiale moyenne de 78% ont été randomisés dans ces essais.
Une autre étude contrôlée en double aveugle contre placebo (Z0713) a évalué l'effet de Pulmozyme (2.5 mg une fois par jour pendant 2 ans) sur la fonction pulmonaire chez des enfants de 6 à 11 ans atteints de mucoviscidose et présentant une CVF > 85% de la valeur théorique. Au total, 474 patients (âge moyen de 8,4 ans) avec une CVF initiale moyenne de 102,3% ont été randomisés dans cet essai.
Les résultats obtenus sur les principaux critères de jugements sont fournis dans les tableaux ci-après.
Une augmentation significative du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS) a été observée en début de traitement par Pulmozyme et s'est estompée dans le temps, notamment après la première année de traitement; bien que la différence par rapport au placebo soit restée statistiquement significative. Le risque relatif de survenue d'exacerbations ayant entrainé l'administration d'antibiotiques par voie parentérale a été d'environ 30%; cette diminution n'était pas corrélée à l'amélioration du VEMS mesurée pendant les premières semaines de traitement.

Etudes Z0342/Z0343		**Placebo** N = 325	**2,5mg une fois par jour** N = 322	**2,5mg deux fois par jour** N = 321
VEMS (%théorique)	% moyen de changement par rapport à la valeureinitiale			
	Jour 8	- 0,5%	7,9%	9,0%
	Semaine 24	0,1%	5,1%	3,6%
	Total	0,0%	5,8%	5,6%
			p < 0,001	p < 0,001
% de patients avec exacerbations	au-delà de 24 semaines	43%	34%	33%
	Risque relatif (IC 95%)		0,73 (0,57 - 0,94)	0,71 (0,55 - 0,91)
			p = 0,015	p = 0,007

Etude Z0713		**Placebo** N = 235	**2,5mg une fois par jour** N = 237
Spirométrie	changement moyen par rapport à l'initial (à 96 semaines)		
VEMS (%théorique)		- 3,10	0,03 p = 0,008
CVF (%théorique)		- 2,88	- 2.23 p = 0,54
$DEM_{25-75\%}$ (%théorique)		- 4,05	3.83 p = 0,0008
% de patients avec exacerbations	au-delà de 96 semaines	24%	17%
	Risque relatif (IC 95%)		0,66 (0,44 - 0,996)

	p = 0,048

$DEM_{25-75\%}$: Débit expiratoire maximal 25-75%

L’analyse post-hoc des données suggère que l’effet de Pulmozyme sur les exacerbations pourraient être plus faibles chez les patients plus âgés (>21 ans) que chez les patients plus jeunes, et qu’une administration deux fois par jour pourrait être requise chez les patients plus âgés. Le pourcentage de patients plus âgés présentant des exacerbations au-delà de 24 semaines a été de 44% sous placebo, et respectivement de 48% et 39% sous Pulmozyme 2,5 mg une fois par jour et deux fois par jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Au cours des études menées chez le rat et le singe, l’absorption systémique de la dornase alfa administrée par voie inhalée a été faible, inférieure à 15 % chez le rat et inférieure à 2 % chez le singe.

De même, l’exposition systémique mesurée chez les patients après inhalation de dornase alfa est faible.
Chez le rat, après administration par voie orale, l'absorption digestive de la dornase alfa est négligeable.

Chez l’homme, la DNase est présente naturellement dans le sérum. Après inhalation de doses allant jusqu’à 40 mg de dornase alfa pendant des périodes allant jusqu’à six jours, il n’a pas été observé d’élévation significative des concentrations sériques en DNase au-dessus des concentrations normales endogènes. Il n’a pas été observé d’augmentation de la concentration en DNase sérique au-dessus de 10 ng/ml. Après administration de 2500 U (2,5 mg) de dornase alfa deux fois par jour pendant 24 semaines, les concentrations sériques moyennes de DNase n’étaient pas différentes de celles mesurées avant traitement, soit 3,5 ± 0,1 ng/ml ; suggérant un passage systémique faible et l'absence d’accumulation.

Distribution

Après administration par voie intraveineuse chez le rat et le singe, la dornase alfa a été rapidement éliminée du plasma. Au cours de ces études, le volume de distribution était similaire au volume plasmatique.

Quinze minutes après inhalation de 2500 U (2,5 mg) de dornase alfa, la concentration moyenne mesurée en dornase alfa dans le mucus bronchique des patients atteints de mucoviscidose est d’environ 3µg/ml. Les concentrations en dornase alfa dans le mucus bronchique diminuent rapidement après inhalation.

Métabolisme

Il est probable que la dornase alfa soit métabolisée par des protéases présentes dans les fluides biologiques.

Elimination

Des études chez le rat et le singe ont montré que, après administration par voie intra-veineuse, la rhDNase est rapidement éliminée. Des études chez l’homme après administration par voie intra-veineuse suggèrent que la demi-vie d’élimination plasmatique est de 3 à 4 heures. Au cours d’études menées chez le rat, la demi-vie d’élimination de la dornase alfa au niveau pulmonaire lorsqu’elle a été administrée sous forme d'aérosol par voie inhalée était de 11 heures. Chez l’homme, les taux de rhDNase mesurés dans le mucus bronchique ont diminué de moitié dans les 2 heures suivant l’administration par voie inhalée, mais les effets rhéologiques sur les expectorations ont persisté au-delà de 12 heures.

Population pédiatrique

Pulmozyme, 2,5 mg pour inhalation, a été administré quotidiennement pendant 2 semaines à 98 patients âgés de 3 mois à 9 ans (comprenant 65 enfants âgés de 3 mois à <5 ans et 33 enfants de 5 à 9 ans), avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) dans les 90 minutes suivant la 1ère dose. L'appareil de nébulisation Pari Baby (qui s'utilise avec un masque facial au lieu d'un embout buccal) a servi à l'administration du produit chez les patients qui n'étaient pas capables d'inhaler le produit et d'exhaler par la bouche pendant la totalité de la durée du traitement (54/65 soit 83% parmi les sujets les plus jeunes, et 2/33 soit 6% parmi les sujets les plus âgés). Les concentrations de DNase dans le LBA étaient détectables pour tous les patients mais avec une forte variabilité, de 0,007 à 1,8 µg/ml. Sur une période d'exposition moyenne de 14 jours, les concentrations sériques en DNase (moyenne ± écart-type) ont augmenté de 1,1 ± 1,6 ng/ml pour le groupe âgé de 3 mois à < 5 ans, et de 0,8 ± 1,2 ng/ml pour le groupe âgé de 5 à 9 ans. L'apparition de fièvre s'est révélée plus fréquente dans le groupe des sujets les plus jeunes par rapport au groupe de sujets plus âgés (respectivement 41% et 24%) ; la survenue d'épisodes fébriles après bronchoscopie est habituellement décrite.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données pré-cliniques fondées sur les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, du potentiel carcinogène et de toxicité sur la reproduction n'ont pas mis en évidence de risque particulier pour l'homme.

Au cours d'une étude réalisée chez les singes cynomolgus femelles allaitant, recevant de fortes doses de dornase alfa par voie intraveineuse (100 µg/kg en bolus suivi d'une perfusion de 80 µg/kg/heure pendant 6 heures), de faibles concentrations ont été retrouvées dans le lait maternel (<0,1% des concentrations mesurées dans le sérum maternel de ces singes).
Lors d'une étude de toxicité par inhalation de 4 semaines chez les rats juvéniles, des doses de 0, 51, 102 et 260 µg/kg/jour au niveau des voies aériennes inférieures ont été administrées à partir du 22ème jour après la naissance. La dornase alfa a été bien tolérée et aucune lésion n'a été observée au niveau de l'appareil respiratoire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium,
Chlorure de calcium dihydraté,
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Pulmozyme est une solution aqueuse non tamponnée, et elle ne doit pas être diluée ou mélangée avec d'autres produits ou solutions dans la cuve du nébuliseur. Le mélange de cette solution peut conduire à des modifications structurales et/ou fonctionnelles de Pulmozyme ou des autres produits du mélange.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre + 2°C et + 8°C).

Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Une exposition brève et unique à une température élevée (jusqu'à 24 heures à +30°C maximum) ne modifie pas la stabilité du produit.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 ml de solution pour nébuliseur en ampoule (plastique polyéthylène basse densité).
Boîte de 6 et 30.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le contenu d'une ampoule à usage unique de 2,5 mg (2500 U) de Pulmozyme solution stérile pour inhalation doit être inhalé une fois par jour à l'aide d'un système nébuliseur/compresseur pneumatique.

- Pulmozyme ne doit pas être mélangé à d'autres produits ou solutions dans le nébuliseur (voir rubrique 6.2)
- La totalité du contenu d'une ampoule à usage unique doit être versée dans la cuve du nébuliseur pour les systèmes nébuliseur/compresseur pneumatiques suivants « Hudson T Up-draft II/Pulmo-Aide, Airlife Misty/Pulmo-Aide, Respirgard adapté/Pulmo-Aide ou AcornII/Pulmo-Aide.
- Pulmozyme peut également être utilisé avec un système nébuliseur-réutilisable/compresseur pneumatique tels que Pari LL/Pariboy, Pari LC/Pariboy ou Master, Aiolos/aiolos, SideStream/CR50 ou MobilAire ou Porta-Neb.
- Les nébuliseurs ultrasoniques peuvent ne pas être adaptés à l'administration de Pulmozyme en raison du risque d'inactivation de Pulmozyme et des caractéristiques d'administration inadaptées de l'aérosol délivré.
- Le mode d'emploi fourni par les fabricants concernant l'utilisation et l'entretien des systèmes des nébuliseurs et compresseurs doit être suivi.
- L'usage de tente de nébulisation n'est pas nécessaire.
- Les ampoules ne doivent être utilisées que pour une seule administration. Tout solution non utilisée ou à jeter doit être éliminée conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ROCHE
30, cours de l'Ile Seguin
92650 Boulogne-Billancourt cedex
FRANCE

8. PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

- 364 674-8 : 2,5 ml de solution en ampoule (polyéthylène), boîte de 6.
- 364 675-4 : 2,5 ml de solution en ampoule (polyéthylène), boîte de 30.

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10 mars 1994/ 12 janvier 2004 / 12 janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 mars 2012

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Liste I.
Médicament soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle.
Renouvellement non restreint.